



Europäisches Patentamt
European Patent Office
Office européen des brevets

⑪ Veröffentlichungsnummer:

0 254 856
A2

⑫

EUROPÄISCHE PATENTANMELDUNG

⑬ Anmeldenummer: 87108706.0

⑮ Int. Cl. C07D 213/38, C07D 213/61,
C07D 409/12, A61K 31/44

⑭ Anmeldetag: 16.06.87

Die Bezeichnung der Erfindung wurde geändert
(Richtlinien für die Prüfung im EPA, A-III, 7.3).

⑯ Priorität: 27.06.86 CH 2608/86
27.03.87 CH 1186/87

⑰ Veröffentlichungstag der Anmeldung:
03.02.88 Patentblatt 88/05

⑱ Benannte Vertragsstaaten:
AT BE CH DE ES FR GB GR IT LI LU NL SE

① Anmelder: F. HOFFMANN-LA ROCHE & CO.
Aktiengesellschaft

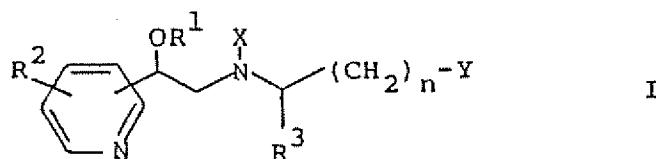
CH-4002 Basel(CH)

② Erfinder: Allig, Leo, Dr.
Liebrütlstrasse 32
CH-4303 Kaiseraugst(CH)
Erfinder: Müller, Marcel, Dr.
Quellenweg 10
CH-4402 Frenkendorf(CH)

③ Vertreter: Lederer, Franz, Dr. et al
Patentanwält Dr. Franz Lederer Lucile
Grahnstrasse 22
D-8000 München 80(DE)

④ Pyridinäthanolaminderivate.

⑤ Die Pyridinäthanolamine der Formel



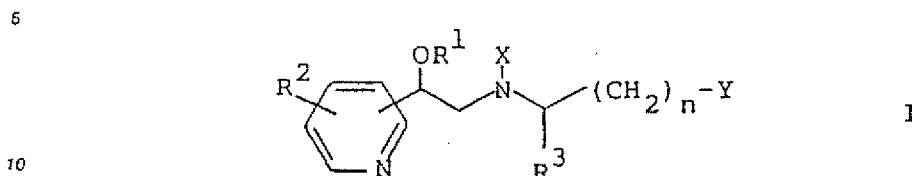
warin die Symbole n, X, Y, R¹, R² und R³ die in der Beschreibung angegebenen Bedeutungen haben, sowie die physiologisch verträglichen Salze davon haben katabolische Wirkung und können zur Behandlung der Obesitas und des Diabetes mellitus bzw. von Zuständen, die mit erhöhtem Proteinabbau verbunden sind, oder als Futterzusatz für Masttiere verwendet werden. Man kann sie herstellen durch Alkylierung der den sekundären oder tertiären Aminen der Formel I entsprechenden primären bzw. sekundären Aminen.

EP 0 254 856 A2

Phenäthanolaminderivate

Die vorliegende Erfindung betrifft neue Pyridinäthanolaminderivate, Verfahren zu ihrer Herstellung und pharmazeutische Präparate auf der Basis dieser Verbindungen.

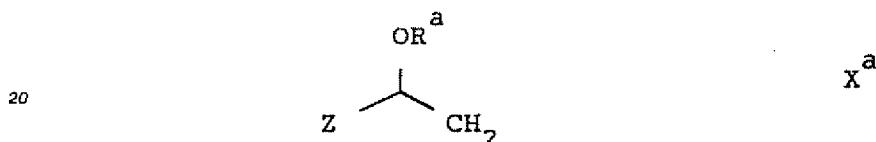
Die erfundungsgemässen Pyridinäthanolaminderivate sind Verbindungen der Formel



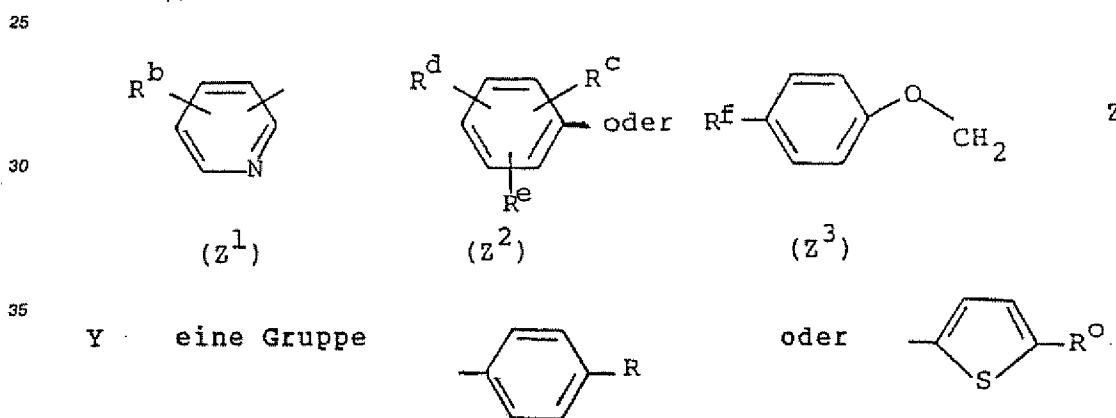
worin

n = 1 oder 2

15 X H, nieder-Alkyl, nieder-Alkoxy-nieder-alkyl oder eine Gruppe X^a der Formel



Z eine Gruppe der Formel



40

R° nieder-Alkyl, CO

R wie R⁰ oder OR*

R' H, nieder-Alkyl, nieder-Alkanoyl, $(\text{CH}_2)_{1-6}\text{-OH}$, $(\text{CH}_2)_{1-6}$

R¹ und R² H, niedrig-Alkanoyl,

R² und R^b H, Cl, Br o

R^3 und R^5 H oder CH_3

R⁴ Hydroxy, niedr-Alkoxy

R⁶ H, R⁹, OH oder COR⁴

R⁷ und R⁸ H oder nied.

R^c und R^e H, Cl, F, Br oder CF₃

Rd H oder NH₂

$$B^t H_2 CH_3 CONH$$

R^a und R^b Phenyl oder durch Cl, F oder Br substituierte

sowie die physiologischen Vertraglichen dabei davon.

Der Ausdruck "nieder" in Bezug auf Alkyl, Alkoxy und Alkanoyl bezeichnet geradkettige oder verzweigte Reste mit 1 bis 6, vorzugsweise 1 bis 4 C-Atomen, wie Methyl, Aethyl, Propyl, Isopropyl, n-Butyl und Isobutyl; Methoxy, Aethoxy, Propoxy, Isopropoxy, Butoxy und Isobutoxy; bzw. Acetyl, Propionyl und Butyryl.

5 Die Verbindungen der Formel I bilden mit Säuren Salze, die ebenfalls Gegenstand der Erfindung sind. Beispiele solcher Salze sind Salze mit physiologisch verträglichen Mineralsäuren, wie Salzsäure, Bromwasserstoffsäure, Schwefelsäure, Phosphorsäure; oder mit organischen Säuren, wie Oxalsäure, Methansulfinsäure, Essigsäure, Propionsäure, Zitronensäure, Maleinsäure, Bernsteinsäure, Aepfelsäure, Fumarsäure, Phenylessigsäure oder Salicylsäure.

10 Die erfindungsgemäßen Verbindungen enthalten zumindest ein asymmetrisches Kohlenstoffatom und können somit als optisch aktive Enantiomere, als Diastereomere oder als Racemate vorliegen.

Die Verbindungen der Formel I, worin ein in der Gruppe Y vorliegender Rest R⁴ nieder-Alkoxy oder N-(R⁷,R⁸) ist, sowie diejenigen Verbindungen, worin n die Zahl 1, R¹ Wasserstoff, R² Chlor in 6-Stellung eines 2-Pyridylrestes und Y in p-Stellung durch R substituiertes Phenyl ist, sind bevorzugt. Bevorzugt sind ferner 15 diejenigen Verbindungen, worin X Wasserstoff oder eine Gruppe X^a; R^a Wasserstoff; Z 6-Chlor-2-pyridyl, und Y in p-Stellung durch 2-Aethoxyäthoxy, 2-Phenäthoxyäthoxy oder Methoxycarbonylmethoxy substituiertes Phenyl ist. Ebenfalls bevorzugt sind diejenigen Verbindungen, worin X eine Gruppe X^a; R^a Wasserstoff; Z in p-Stellung durch Carbamoylmethyl, Acetamid oder 2-Phenäthoxyäthoxy substituiertes Phenoxyethyl, und Y p-(2-Aethoxyäthoxy)phenyl ist.

20 Unter den obigen Verbindungen sind diejenigen, worin R³ Wasserstoff oder Methyl mit R-Konfiguration ist, besonders bevorzugt. Beispiele von solchen Verbindungen sind:

p-[(R)-2-[(R)-2-(6-Chlor-2-pyridyl)-2-hydroxyäthyl]amino]propyl]benzoësäuremethylester,
 p-[(R)-2-[(R)-2-(6-Chlor-2-pyridyl)-2-hydroxyäthyl]-{(S)-m-chlor- β -hydroxyphenäthyl]amino]propyl]-benzoësäuremethylester,

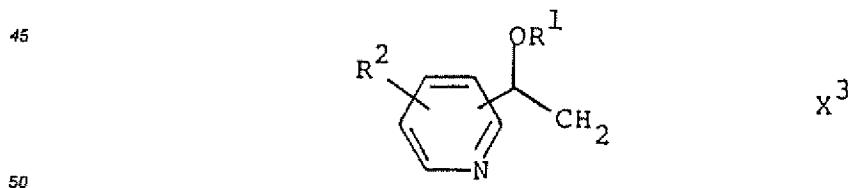
25 α,α' -[[[(R)-p-(2-Aethoxyäthoxy)- α -methylphenäthyl]imino]dimethylen]bis[(RS)-6-chlor-2-pyridinmethanol],
 (RS)-6-Chlor- α -[[[(R)-p-(2-äthoxyäthoxy)- α -methylphenäthyl]amino]methyl]-2-pyridinmethanol,
 α,α' -[[[(p-(2-Aethoxyäthoxy)phenäthyl]imino]dimethylen]bis[(RS)-6-chlor-2-pyridinmethanol],
 (R)-6-Brom- α -[[[(RS)-2-(6-brom-2-pyridyl)-2-hydroxyäthyl][(R)-p-(2-äthoxyäthoxy)- α -methylphenäthyl]amino]-methyl]-2-pyrimidinmethanol,

30 (R)-6-Chlor- α -[[[(S)-2-(6-chlor-2-pyridyl)-2-hydroxyäthyl][(R)- α -methyl-p-(2-phenäthoxyäthoxy)phenäthyl]-amino]methyl]-2-pyridinmethanol,
 2-[p-[(RS)-3-[(R)-2-(6-Chlor-2-pyridyl)-2-hydroxyäthyl][(p-(2-äthoxyäthoxy)phenäthyl]amino]-2-hydroxypropoxy]phenyl]acetamid,
 4'-[(RS)-3-[(R)-2-(6-Chlor-2-pyridyl)-2-hydroxyäthyl][(R)-p-(2-äthoxyäthoxy)- α -methylphenäthyl]amino]-2-35 hydroxypropoxy]acetanilid und
 6-Chlor- α -[[[(R)-p-(2-äthoxyäthoxy)- α -methylphenäthyl][(RS)-2-hydroxy-3-[p-(2-phenäthoxyäthoxy)-phenoxy]propyl]amino]methyl]-2-pyridinmethanol.

Die erfindungsgemäßen Verbindungen können dadurch hergestellt werden, dass man

a) ein Amin der Formel

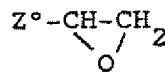
40 (X¹,X²)NC(H,R³)(CH₂)_nY II
 worin eines von X¹ und X² Wasserstoff ist und das andere eine der Bedeutungen von X hat oder die Gruppe der Formel



ist, mit einem die Gruppe X³ oder eine der Gruppen X einführenden Mittel alkyliert und

b) gewünschtenfalls einen in einer Gruppe Y des Reaktionsproduktes enthaltenen reaktionsfähigen Substituenten funktionell abwandelt, gewünschtenfalls in β -Stellung zum Aminstickstoffatom vorhandene 55 Hydroxygruppen verestert und gewünschtenfalls eine Verbindung der Formel I in ein Salz überführt.

Beispiele von beim Verfahren a) verwendbaren Alkylierungsmittel sind Verbindungen der Formel QT,
 Z°CHOHCH₂T, Z°COCH₂T oder



III

5 worin
 Q eine der Gruppen X oder X³,
 Z^o eine Gruppe Z oder



15 und
 T Halogen, insbesondere Brom oder Chlor, oder eine Sulfonatgruppe, wie Methansulfonat, ist.

Die Alkylierung a) kann man in an sich bekannter Weise bewerkstelligen, z.B. wie beschrieben in den 20 europäischen Patentanmeldungen 101069A1 und 140243A1, zweckmässig unter Erhitzen in einem geeigneten Lösungsmittel. So lässt man ein Amin II und ein Epoxyd III, vorzugsweise unter einer inerten Atmosphäre, wie Argon, in einem inerten organischen Lösungsmittel, z.B. Dimethylsulfoxid (DMSO), Acetonitril oder einem Aether, wie Tetrahydrofuran (THF) oder Dioxan, oder einem Alkohol, wie Aethanol, bei einer Temperatur zwischen 60°C und dem Siedepunkt des Reaktionsgemisches reagieren. Wenn man 25 an Stelle des Epoxyds ein Halogenid Z^oCHOCH₂T oder Z^oCOCH₂T einsetzt, kann man in einem inerten organischen Lösungsmittel, wie einem halogenierten Kohlenwasserstoff, z.B. Chloroform bei einer Temperatur bis zu 200°C arbeiten. Bei Einsatz eines nieder-Alkyhalogenids QT kann man in einem Lösungsmittel, wie Acetonitril, in Gegenwart einer Base, wie Natriumcarbonat, bei einer Temperatur bis zu 60°C arbeiten. Bei 30 Einsatz eines Halogenids der Formel Z^oCOCH₂T entsteht ein Zwischenprodukt, in dem die Ketogruppe Z^oCO zur Alkoholgruppe Z^oCHO reduziert werden muss. Diese Reaktion kann man mit einem komplexen Metallhydrid, wie NaBH₄, in einem Lösungsmittel, wie einem Alkanol, z.B. Methanol, bei etwa 20-30°C durchführen.

Gewünschtenfalls kann man einen in einer Gruppe Y des Reaktionsproduktes der Formel I enthaltenen 35 reaktionsfähigen Substituenten in an sich bekannter Weise funktionell abwandeln. So kann beispielsweise ein Phenol der Formel I, worin R Hydroxy ist, mit einem eine Gruppe R¹ einführenden Mittel umgesetzt werden. Beispiele von solchen Mitteln sind Verbindungen der Formel TR², worin T und R² die obige 40 Bedeutung haben. Diese Umsetzung kann man in an sich bekannter Weise durchführen, z.B. in einem Lösungsmittel, wie DMSO, Aceton, THF oder n-Propanol, in Gegenwart einer Base, wie Kaliumhydroxyd, Kaliumcarbonat, Kalium-*t*-butylat oder Triäthylamin, gegebenenfalls unter Argon bei einer Temperatur bis zur Rückflusstemperatur des Reaktionsgemisches.

Ein in der Gruppe Y vorliegender nieder-Carbalkoxyrest kann in an sich bekannter Weise zum 45 Carboxyrest hydrolysiert werden, z.B. mit einer Säure, wie Salzsäure, Schwefelsäure oder Phosphorsäure, oder mit einer Base, wie einem Alkalimetallhydroxyd, zweckmässig bei einer Temperatur bis zu etwa 110°C und in einem Lösungsmittel, wie Wasser oder einem nieder-Alkanol, z.B. Methanol oder Aethanol, bei der sauren Hydrolyse, bzw. einem wässrigen nieder-Alkanol bei der basischen Hydrolyse.

Gewünschtenfalls kann man eine oder beide Hydroxygruppen in β -Stellung zum Aminstickstoffatom eines Alkohols oder Diols der Formel I in an sich bekannter Weise mit einem die Gruppen R¹ bzw. R² einführenden Mittel verestern, z.B. mit einem nieder-Alkancarbonsäurehydrid, wie Acetanhydrid, oder einem Benzoesäurehalogenid, wie Benzoesäurechlorid.

50 Die Amine der Formel II und die beim Verfahren a) verwendbaren Alkylierungsmittel können, soweit sie nicht bekannte Verbindungen sind, in an sich bekannter Weise hergestellt werden. So kann man ein Epoxyäthylpyridin III durch Reaktion des entsprechenden Pyridincarbaldehyds mit Trimethylsulfoniummethylid in flüssigem Ammoniak herstellen.

55 Die erfindungsgemässen Pyridinäthanolaminderivate können als Wirkstoffe in pharmazeutischen Präparaten zur Behandlung der Fettsucht und/oder des Diabetes mellitus, insbesondere des obesens erwachsenen Diabetikers verwendet werden. Im Tierexperiment wurde auf Verabreichung der erfindungsgemässen Pyridinäthanolaminderivate ein gesteigerter Katabolismus, vor allem der Fette, beobachtet. Weiterhin wurde beobachtet, dass die erfindungsgemässen Pyridinäthanolaminderivate die Bildung von

braunem Fettgewebe bei Ratten und obes-hyperglykämischen Mäusen stimulieren. Bekanntlich wird Defekten des braunen Fettgewebes eine wesentliche Rolle bei der Entstehung der Fettsucht zugeschrieben. An obes-hyperglykämischen Mäusen und an Streptozotocin-diabetischen Ratten haben die erfindungsgemässen Pyridinäthanolaminderivate einen ausgeprägten antidiabetischen Effekt, indem sie hypoglykämisch wirken und die Glykosurie vermindern. Die erfindungsgemässen Pyridinäthanolaminderivate zeigen nur eine geringe Wirkung auf Herzaktivität und Kreislauf. Die Dosierung kann in Abhängigkeit von der Wirkungsstärke der einzelnen Verbindungen und den individuellen Bedürfnissen des Patienten 0,5-1000 mg, vor zugsweise 2-200 mg pro Tag für einen Erwachsenen betragen, wobei die Dosis als Einzeldosis oder in mehreren Dosen über den Tag verteilt verabreicht werden kann.

Ferner konnte mit den erfindungsgemässen Pyridinäthanolaminderivaten im Tierexperiment eine Erhöhung des Proteingehaltes und eine Erniedrigung des Fettgehalts im Körper nachgewiesen werden. Die erfindungsgemässen Pyridinäthanolaminderivate führen demnach zu einer Erhöhung der mageren Körpermasse auf Kosten des Fettanteils. Daher können die erfindungsgemässen Pyridinäthanolaminderivate in der Humanmedizin zur Behandlung von Zuständen, die mit erhöhtem Proteinabbau verbunden sind, z.B. bei Rekonvaleszenz nach Operationen, verwendet werden. Dabei sind die Verabreichungsdosen die gleichen wie bei der Behandlung der Fettsucht und/oder des Diabetes mellitus.

Die erfindungsgemässen Pyridinäthanolaminderivate können auch in der Ernährung von Masttieren, wie Rindern, Schweinen, Schafen und Geflügel, Verwendung finden. Dabei können die Verabreichungsdosen und Verabreichungsformen die gleichen sein wie für Vitamine. Die erfindungsgemässen Pyridinäthanolaminderivate können auch als Futterzusatz in Dosen von 0,01-100 mg/kg je nach Substanz, Tierart und Alter eingesetzt werden.

Die pharmazeutischen Präparate enthalten den Wirkstoff zusammen mit einem verträglichen pharmazeutischen, organischen oder anorganischen Trägermaterial, wie z.B. Wasser, Gelatine, Gummi arabicum, Lactose, Stärke, Magnesiumstearat, Talk, pflanzliche Öle, Polyalkylenglycole, Vaseline und dergleichen. Die pharmazeutischen Präparate werden vorzugsweise oral, z.B. in Form von Tabletten, Kapseln, Pillen, Pulver, Granulaten, Lösungen, Sirupen, Suspensionen, Elixiren und dergleichen verabreicht. Die Verabreichung kann aber auch parenteral, z.B. in Form von sterilen Lösungen, Suspensionen oder Emulsionen, erfolgen. Die pharmazeutischen Präparate können sterilisiert sein und/oder Bestandteile enthalten, wie Konservierungsmittel, Stabilisatoren, Netzmittel, Emulgatoren, Salze, um den osmotischen Druck zu variiieren, und Puffersubstanzen.

Die Aktivität der neuen Verbindungen der Formel I wird aus den nachstehenden Versuchsresultaten deutlich:

35 Wirkung auf den Sauerstoffverbrauch

Männliche Albinoratten im Gewicht von 160-180 g wurden nach 24 Stunden Fasten in Stoffwechselkäfige gesetzt. Die Käfige wurden mit konstant 6 Liter Raumluft/Minute, die bei einem Taupunkt von 11°C äquilibriert wurde, belüftet. Von der Abluft wurde nach erneuter Aequilibrierung während Perioden von jeweils 14 Minuten Proben gesammelt und der Sauerstoff- und CO₂-Gehalt analysiert. Nach einer Anpassungszeit von 4 Stunden erhielten die in Gruppen zu 6 aufgeteilten Tiere entweder Placebo (5% Gummi arabicum) oder die Testsubstanz (suspendiert in 5% Gummi arabicum) per os. Danach wurden 12 Stunden lang die Bestimmungen durchgeführt. In Tabelle I ist der Prozentsatz des gemittelten Sauerstoffverbrauchs nach Medikation während der ersten 3 Stunden und der gesamten Versuchsdauer (12 Stunden) vom Sauerstoffverbrauch der Anpassungsperiode angegeben, wobei entsprechende Korrekturen für Änderungen in der Placebo-Gruppe berücksichtigt wurden.

Tabelle I

5	Verbindung hergestellt in	Dosis μM/kg	O ₂ -Verbrauch	
			10	% vom Wert der Vorperiode
10	<u>Beispiel No.</u>		<u>1.-3. Stunde</u>	<u>1.-12. Stunde</u>
15	2Fb	0,3	152	121
15	4B	0,1	165	124
15	4C	0,3	180	133
20	4Fa	0,1	139	109
20	4G	0,3	123	105
20	4Ia	1	183	137
25	4Jb	1	185	140
25	4Jc	0,3	143	117
25	4Ka	0,1	158	118
30	4Kb	0,3	156	116
30	5a	0,1	139	113
30	5b	1	172	127
35	7	1	156	115
35	8A	1	176	132
35	8B	0,1	135	107
35	9	1	185	143
35	11	1	174	134

40 Beispiel 1

45 Eine Lösung von 1,51 g p-[(R)-2-Aminopropyl]phenol und 1,33 g 2-(Epoxyäthyl)pyridin (erhalten durch Reaktion von Pyridin-2-carbaldehyd mit Trimethylsulfoniummethyliid in flüssigem Ammoniak, IR-Banden bei 3056, 3012, 1593, 1474, 1438, 1148, 995, 878, 781 cm^{-1}) in 40 ml DMSO wurde 24 Stunden unter Argon auf 100° erwärmt. Das Reaktionsgemisch wurde dann im Hochvakuum bei 70° zur Trockene verdampft und der Rückstand wurde auf Silicagel mit Chloroform/n-Propanol/gesättigte wässrige NH₃-Lösung (1000:100:5) chromatographiert. Man erhielt

50 a) 0,8 g α, α' -[[[(R)-p-Hydroxy- α -methylphenäthyl]imino]dimethylen]bis[(RS)-2-pyridinmethanol], $[\alpha]_D^{20} = -21^\circ$ (c = 0,3 in MeOH) und
b) 1,4 g (RS)- α -[[[(R)-p-Hydroxy- α -methylphenäthyl]amino]methyl]-2-pyridinmethanol, $[\alpha]_D^{20} = -29^\circ$ (c = 0,5 in Methanol).

Beispiel 2

Analog Beispiel 1 erhält man

2A) aus 1,70 g 2-Chlor-6-epoxyäthylpyridin (hergestellt aus 6-Chlor-2-pyridincarbaldehyd durch Methylenierung mit Dimethylsulfoniummethylenid in flüssigem Ammoniak, IR-Banden bei 1587, 1563, 1448, 1416, 1158, 1135, 888, 798 cm^{-1}) und 1,51 g p -[(R)-2-Amino-propyl]phenol

a) 0,94 g α, α' -[[[(R)-p-Hydroxy- α -methylphenäthyl]imino]dimethylen]bis[(RS)-6-chlor-2-pyridinmethanol], $[\alpha]_D^{20^\circ} = -21^\circ$ ($c = 0,5$ in MeOH) und

b) 2,3 g (RS)- α -[[[(R)-p-Hydroxy- α -methylphenäthyl]amino]methyl]-6-chlor-2-pyridinmethanol, $[\alpha]_D^{20^\circ} = -24^\circ$ ($c = 0,5$ in Methanol)

2B) aus 1,60 g 2-Epoxyäthylpyridin und 1,50 g Tyramin

a) 0,84 g α, α' -[[[p-Hydroxyphenäthyl]imino]dimethylen]bis[(RS)-2-pyridinmethanol], IR-Banden bei 1612, 1596, 1571, 1515, 1242, 1106, 1075, 826 und 770 cm^{-1} und

b) 1,34 g (RS)- α -[[[p-Hydroxyphenäthyl]amino]methyl]-2-pyridinmethanol, IR-Banden bei 1612, 1594, 1571, 1515, 1250, 828, 769 cm^{-1}

2C) aus 1,71 g 2-Chlor-6-epoxyäthylpyridin und 1,51 g Tyramin

a) 1,1 g α, α' -[[[p-Hydroxyphenäthyl]imino]dimethylen]bis[(RS)-6-chlor-2-pyridinmethanol], IR-Banden bei 3276, 1613, 1585, 1561, 1515, 1232, 829, 798 cm^{-1} und

b) 1,9 g (RS)-6-Chlor- α -[[[p-hydroxyphenäthyl]amino]methyl]-2-pyridinmethanol, IR-Banden bei 1612, 1585, 1561, 1515, 1252, 1158, 1138, 1108, 1047, 828, 798 cm^{-1}

2D) aus 3,0 g p -[(R)-2-Aminopropyl]phenol und 6,0 g 2-Brom-6-epoxyäthylpyridin (hergestellt durch Reaktion von 2-Brompyridin-6-carbaldehyd mit Trimethylsulfoniummethylenid in flüssigem Ammoniak, IR-Banden bei 1585, 1556, 1444, 1412, 1159, 1119, 882, 796 cm^{-1})

a) 7,39 g α, α' -[[[(R)-p-Hydroxy- α -methylphenäthyl]imino]dimethylen]bis[(RS)-6-brom-2-pyridinmethanol], $[\alpha]_D^{20^\circ} = -13^\circ$ ($c = 0,7$ in MeOH) und

b) 2,0 g (RS)- α -[[[(R)-p-Hydroxy- α -methylphenäthyl]amino]methyl]-6-brom-2-pyridinmethanol, $[\alpha]_D^{20^\circ} = -19^\circ$ ($c = 1,0$ in MeOH)

2E) aus 3,6 g 2-Chlor-6-epoxyäthylpyridin und 3,3 g p -[(R)-3-Aminobutyl]phenol

a) 2,50 g α, α' -[[[(R)-3-(p-Hydroxyphenyl)-1-methylpropyl]imino]dimethylen]bis[(RS)-6-chlor-2-pyridinmethanol], $[\alpha]_D^{20^\circ} = +62^\circ$ ($c = 0,7$ in MeOH) und

b) 3,5 g (RS)-6-Chlor- α -[[[(R)-3-(p-hydroxyphenyl)-1-methylpropyl]amino]methyl]-2-pyridinmethanol, $[\alpha]_D^{20^\circ} = +4^\circ$ ($c = 0,6$ in MeOH)

2F) aus 2-Chlor-6-epoxyäthylpyridin und p -[(R)-2-Aminopropyl]benzoësäuremethylester

a) p -[(R)-2-[[S]-2-(6-Chlor-2-pyridyl)-2-hydroxyäthyl]amino]propyl]benzoësäuremethylester, Smp. 140-142° (aus Methylenchlorid-Hexan), $[\alpha]_D^{20^\circ} = +38^\circ$ ($c = 0,4$ in MeOH)

b) p -[(R)-2-[[R]-2-(6-Chlor-2-pyridyl)-2-hydroxyäthyl]amino]propyl]benzoësäuremethylester, Smp. 67-68° (aus Aether), $[\alpha]_D^{20^\circ} = -73^\circ$ ($c = 0,7$ in MeOH) und

c) p -[(R)-2-[Bis[(RS)-2-(6-chlor-2-pyridyl)-2-hydroxyäthyl]amino]propyl]benzoësäuremethylester, $[\alpha]_D^{20^\circ} = -33^\circ$ ($c = 0,3$ in Methanol)

2G) aus 2-Chlor-6-epoxyäthylpyridin und p -[(R)-2-Aminopropyl]- β -methylzimtsäuremethylester

a) p -[(R)-2-[(R)-2-(6-Chlor-2-pyridyl)-2-hydroxyäthyl]amino]propyl]- β -methylzimtsäuremethylesteroxalat, Smp. 127-129°, $[\alpha]_D^{20^\circ} = -39^\circ$ ($c = 0,9$ in Methanol)

b) p -[(R)-2-[(S)-2-(6-Chlor-2-pyridyl)-2-hydroxyäthyl]amino]propyl]- β -methylzimtsäuremethylester, Smp. 101-102°, $[\alpha]_D^{20^\circ} = -41^\circ$ ($c = 0,4$ in MeOH) und

c) p -[(R)-2-[Bis[(RS)-2-(6-chlor-2-pyridyl)-2-hydroxyäthyl]amino]propyl]- β -methylzimtsäuremethylester, $[\alpha]_D^{20^\circ} = -26^\circ$ ($c = 0,3$ in MeOH),

2H) aus 1,0 g (R)-1-Methyl-3-(4-aminocarbonylphenyl)propylamin und 695 mg 2-(Epoxyäthyl)pyridin

a) 200 mg α, α' -[[[(R)-3-(p-Carbamoylphenyl)-1-methylpropyl]imino]dimethylen]bis[(RS)-2-pyridinmethanol], $[\alpha]_D^{20^\circ} = -48^\circ$ ($c = 1,0$ in MeOH) und

b) 829 mg p -[(R)-3-[(RS)- β -Hydroxy-2-pyridyläthyl]amino]butyl]benzamid, $[\alpha]_D^{20^\circ} = +10^\circ$ ($c = 1,0$ in MeOH),

2I) aus 1,0 g (R)-1-Methyl-3-(4-aminocarbonylphenyl)propylamin und 695 mg 4-(Epoxyäthyl)pyridin 480 mg p -[(R)-3-[(RS)- β -Hydroxy-4-pyridyläthyl]amino]butyl]benzamid, $[\alpha]_D^{20^\circ} = +6^\circ$ ($c = 1,0$ in MeOH).

Beispiel 3

Eine Lösung von 500 mg (RS)- α -[[[(R)-p-Hydroxy- α -methylphenäthyl]amino]methyl]-2-pyridinmethanol (Beispiel 1b), 280 mg 2-Aethoxyäthylmethansulfonat und 185 mg KOH in 20 ml n-Propanol wurde 24 Stunden unter Argon zum Rückfluss erhitzt. Zur Aufarbeitung wurde auf Eiswasser gegossen und mit Aethylacetat extrahiert. Die organische Phase wurde mit Wasser gewaschen, mit Na_2SO_4 getrocknet und im Vakuum zur Trockene eingedampft. Der Rückstand wurde auf SiO_2 chromatographiert. Mit Chloroform/n-Propanol/wäss. ges. NH_3 -Lösung (1000:20:2) wurden 340 mg (RS)- α -[[[(R)-p-(2-Aethoxyäthoxy)- α -methylphenäthyl]amino]methyl]-2-pyridinmethanol eluiert. $[\alpha]_D^{20^\circ} = -20^\circ$ ($c = 0,3$ in Methanol).

10

Beispiel 4

Analog Beispiel 3 erhält man

15 4A) aus 600 mg α,α' -[[[(R)-p-Hydroxy- α -methylphenäthyl]imino]dimethylen]bis[(RS)-2-pyridinmethanol] (Beispiel 1a) und 282 mg 2-Aethoxyäthylmethansulfonat 325 mg α,α' -[[[(R)-p-(2-Aethoxyäthoxy)- α -methylphenäthyl]imino]dimethylen]bis[(RS)-2-pyridinmethanol], $[\alpha]_D^{20^\circ} = -23^\circ$ ($c = 0,5$ in Methanol),

20 4B) aus 810 mg α,α' -[[[(R)-p-Hydroxy- α -methylphenäthyl]imino]dimethylen]bis[(RS)-6-chlor-2-pyridinmethanol] (Beispiel 2Aa) und 336 mg 2-Aethoxyäthylmethansulfonat 450 mg α,α' -[[[(R)-p-(2-Aethoxyäthoxy)- α -methylphenäthyl]imino]dimethylen]bis[(RS)-6-chlor-2-pyridinmethanol], $[\alpha]_D^{20^\circ} = -23^\circ$ ($c = 0,5$ in MeOH),

25 4C) aus 1,0 g (RS)- α -[[[(R)-p-Hydroxy- α -methylphenäthyl]amino]methyl]-6-chlor-2-pyridinmethanol (Beispiel 2Ab) und 610 mg 2-Aethoxyäthylmethansulfonat 900 mg (RS)-6-Chlor- α -[[[(R)-p-(2-Aethoxyäthoxy)- α -methylphenäthyl]amino]methyl]-2-pyridinmethanol, $[\alpha]_D^{20^\circ} = -19^\circ$ ($c = 1,0$ in MeOH),

4D) aus 1,23 g (RS)- α -[[[p-Hydroxyphenäthyl]amino]methyl]-2-pyridinmethanol (Beispiel 2Bb) und 0,95 g 2-Aethoxyäthylmethansulfonat

30 a) 0,64 g (RS)- α -[[[p-(2-Aethoxyäthoxy)phenäthyl]amino]methyl]-2-pyridinmethanol, IR-Banden bei 3296, 1611, 1591, 1571, 1511 cm^{-1} und b) 280 mg (RS)- α -[[2-Aethoxyäthyl][p-(2-Aethoxyäthoxy)phenäthyl]amino]methyl]-2-pyridinmethanol, IR-Banden bei 3414, 1610, 1590, 1571, 1511, 1246, 1120, 1065, 823, 770 cm^{-1} .

35 4E) aus 780 mg α,α' -[[[p-Hydroxyphenäthyl]imino]dimethylen]bis[(RS)-2-pyridinmethanol] (Beispiel 2Ba) und 368 mg 2-Aethoxyäthylmethansulfonat 540 mg α,α' -[[[p-(2-Aethoxyäthoxy)-phenäthyl]imino]dimethylen]bis[(RS)-2-pyridinmethanol], IR-Banden bei 3364, 3233, 1610, 1591, 1571, 1511, 1245, 1123, 1067, 823, 771 cm^{-1}

40 4F) aus 830 mg (RS)-6-Chlor- α -[[[p-Hydroxyphenäthyl]amino]methyl]-2-pyridinmethanol (Beispiel 2Cb) und 584 mg 2-Aethoxyäthylmethansulfonat a) 500 mg (RS)-6-chlor- α -[[[p-(2-Aethoxyäthoxy)phenäthyl]amino]methyl]-2-pyridinmethanol, IR-Banden bei 2927, 2870, 1610, 1583, 1561, 1511, 1438, 1247, 1121, 800 cm^{-1} und b) 252 mg (RS)-6-Chlor- α -[[2-Aethoxyäthyl][p-(2-Aethoxyäthoxy)phenäthyl]amino]methyl]-2-pyridinmethanol, IR-Banden bei 3410, 2868, 1611, 1584, 1561, 1511, 1246, 1124, 1065, 824, 799 cm^{-1}

45 4G) aus 1,0 g α,α' -[[[p-Hydroxyphenäthyl]imino]dimethylen]bis[(RS)-6-chlor-2-pyridinmethanol] (Beispiel 2Ca) und 433 mg 2-Aethoxyäthylmethansulfonat 520 mg α,α' -[[[p-(2-Aethoxyäthoxy)-phenäthyl]imino]dimethylen]bis[(RS)-6-chlor-2-pyridinmethanol], IR-Banden bei 3385, 1610, 1584, 1561, 1511, 1245, 1157, 1133, 825, 799 cm^{-1}

50 4H) aus 1,80 g (RS)- α -[[[(R)-p-Hydroxy- α -methylphenäthyl]amino]methyl]-6-brom-2-pyridinmethanol (Beispiel 2Db) und 1,14 g 2-Aethoxyäthylmethansulfonat 1,1 g (RS)-6-Brom- α -[[[(R)-p-(2-Aethoxyäthoxy)- α -methylphenäthyl]amino]methyl]-2-pyridinmethanol, Smp. 71° (aus Aceton-Hexan), $[\alpha]_D^{20^\circ} = -5^\circ$ ($c = 0,5$ in Methanol)

55 4I) aus 6,7 g α,α' -[[[(R)-p-Hydroxy- α -methylphenäthyl]amino]dimethylen]bis[(RS)-6-brom-2-pyridinmethanol] (Beispiel 2Da) und 2,35 g 2-Aethoxyäthylmethansulfonat a) 2,0 g (R)-6-Brom- α -[[[(RS)-2-(6-brom-2-pyridyl)-2-hydroxyäthyl][(R)-p-(2-Aethoxyäthoxy)- α -methylphenäthyl]amino]methyl]-2-pyridinmethanol, $[\alpha]_D^{20^\circ} = -61^\circ$ ($c = 1,0$ in MeOH), Diastereomeren-Verhältnis RSR:RRR = 2:1 und b) 1,0 g α,α' -[[[(R)-p-(2-Aethoxyäthoxy)- α -methylphenäthyl]amino]dimethylen]bis-[(S)-6-brom-2-pyridinmethanol], $[\alpha]_D^{20^\circ} = +58^\circ$ ($c = 1,0$ MeOH)

4J) aus 2,3 g α,α' -[[[(R)-p-Hydroxy- α -methylphenäthyl]amino]dimethylen]bis[(RS)-6-chlor-2-pyridinmethanol] (Beispiel 2Aa) und 1,47 g 2-Phenäthoxyäthylmethansulfonat

a) 360 mg $\alpha,\alpha'[[[(R)-p-(2-Phenäthoxyäthoxy)-\alpha-methylphenäthyl]imino]dimethylen]bis[(R)-6-chlor-2-pyridinmethanol]$, $[\alpha]_D^{20^\circ} = -94^\circ$ (c = 1,0 in MeOH)

b) 590 mg (R)-6-Chlor- $\alpha'[[[(S)-2-(6-chlor-2-pyridyl)-2-hydroxyäthyl][(R)-\alpha-methyl-p-(2-phenäthoxyäthoxy)phenäthyl]amino]methyl]-2-pyridinmethanol$, $[\alpha]_D^{20^\circ} = -48^\circ$ (c = 1,0 in MeOH)

und

c) 520 mg $\alpha,\alpha'[[[(R)-p-[2-(Phenäthoxyäthoxy)-\alpha-methylphenäthyl]imino]dimethylen]bis[(S)-6-chlor-2-pyridinmethanol]$, $[\alpha]_D^{20^\circ} = +31^\circ$ (c = 1,0 in MeOH)

4K) aus 3,0 g $\alpha,\alpha'[[[(R)-p-Hydroxy-\alpha-methylphenäthyl]imino]dimethylen]bis[(RS)-6-chlor-2-pyridinmethanol]$ (Beispiel 2Aa)

10 a) 869 mg des 1:2 Gemisches von $\alpha,\alpha'[[[(R)-p-(2-Aethoxyäthoxy)-\alpha-methylphenäthyl]imino]dimethylen]bis[(R)-6-chlor-2-pyridinmethanol]$ und (R)- $\alpha'[[[(S)-2-(6-Chlor-2-pyridyl)-2-hydroxyäthyl][(R)-p-(2-äthoxyäthoxy)-\alpha-methylphenäthyl]amino]methyl]-2-pyridinmethanol$, $[\alpha]_D^{20^\circ} = -62^\circ$ (c = 0,3 in Methanol) und

15 b) 280 mg $\alpha,\alpha'[[[(R)-p-(2-Aethoxyäthoxy)-\alpha-methylphenäthyl]imino]dimethylen]bis[(S)-6-chlor-2-pyridinmethanol]$, $[\alpha]_D^{20^\circ} = +43^\circ$ (c = 0,4 in Methanol)

14L) aus 1,00 g (RS)-6-Chlor- $\alpha'[[[(R)-3-(p-hydroxyphenyl)-1-methylpropyl]amino]methyl]-2-pyridinmethanol$ (Beispiel 2Eb) 0,970 g (RS)-6-Chlor- $\alpha'[[[(R)-3-(2-äthoxyäthoxy)phenyl]-1-methylpropyl]amino]methyl]-2-pyridinmethanol$, Smp. 66°, $[\alpha]_D^{20^\circ} = +6^\circ$ (c = 0,8 in MeOH).

20

Beispiel 5

Eine Lösung von 2,15 g $\alpha,\alpha'[[[(R)-p-Hydroxy-\alpha-methylphenäthyl]imino]dimethylen]bis[(RS)-6-chlor-2-pyridinmethanol]$ (Beispiel 2Aa) in 95 ml Aceton wurde nach Zugabe von 314 mg pulverisierter KOH, 860 mg Bromessigsäuremethylester und einer Spur Kaliumjodid 5 Stunden bei Raumtemperatur unter Argon gerührt. Zur Aufarbeitung wurde auf Eiswasser gegossen und mit Aethylacetat extrahiert. Der organische Extrakt wurde mit Wasser neutral gewaschen, mit Natriumsulfat getrocknet und im Vakuum eingedampft. Der Rückstand wurde auf 300 g SiO₂ chromatographiert. Mit Chloroform/Hexan/n-Propanol/ges. NH₃-Lösung (1000:1000:5:0,5) wurden zunächst

30 a) 600 mg [p-[(R)-2-[Bis[(RS)-2-(6-chlor-2-pyridyl)-2-hydroxyäthyl]amino]propyl]phenoxy]-essigsäuremethylester, $[\alpha]_D^{20^\circ} = -70^\circ$ (c = 1,0 in Methanol) eluiert.

b) Die weiteren Fraktionen lieferten 310 mg [p-[(R)-2-[Bis[(S)-2-(6-chlor-2-pyridyl)-2-hydroxyäthyl]amino]propyl]phenoxy]-essigsäuremethylester, $[\alpha]_D^{20^\circ} = +17^\circ$ (c = 1,0 in Methanol).

35

Beispiel 6

Analog Beispiel 5 erhielt man aus $\alpha,\alpha'[[[(R)-3-(p-Hydroxyphenyl)-1-methylpropyl]imino]dimethylen]bis[(RS)-6-chlor-2-pyridinmethanol]$ (Beispiel 2Ea)

40 a) [p-[(R)-3-[Bis[(RS)-2-(6-chlor-2-pyridyl)-2-hydroxyäthyl]amino]butyl]phenoxy]-essigsäuremethylester, $[\alpha]_D^{20^\circ} = -24^\circ$ (c = 0,5 in MeOH), und

b) [p-[(R)-3-[Bis[(R)-2-(6-chlor-2-pyridyl)-2-hydroxyäthyl]amino]butyl]phenoxy]-essigsäuremethylester, $[\alpha]_D^{20^\circ} = -112^\circ$ (c = 0,2 in MeOH).

45

Beispiel 7

Eine Mischung von 800 mg (RS)-6-Chlor- $\alpha'[[[p-(2-äthoxyäthoxy)phenäthyl]amino]methyl]-2-pyridinmethanol$ (Beispiel 4Fa), 40 ml DMSO und 912 mg 2-[p-(2,3-Epoxypropoxy)phenyl]acetamid wurde 18 Stunden unter Rühren auf 100° erwärmt. Das Reaktionsgemisch wurde im Vakuum zur Trockene eingedampft und der Rückstand auf Silicagel chromatographiert. Mit Chloroform/n-Propanol/ges. wäss. NH₃ (1000:20:2) konnten 690 mg 2-[p-[(RS)-3-[(RS)-2-(6-Chlor-2-pyridyl)-2-hydroxyäthyl][p-(2-äthoxyäthoxy)phenäthyl]amino]-2-hydroxypropoxy]phenyl]acetamid eluiert werden, IR-Banden bei 3347, 3203, 1668, 1611, 1584, 1561, 1511, 1246, 1124, 822, 800 cm⁻¹.

55

Beispiel 8

Analog Beispiel 7 erhielt man

A) unter Verwendung von 4'-(2,3-Epoxypropoxy)acetanilid aus 1,0 g (RS)-6-Chlor- α -[[[(R)-p-(2-äthoxyäthoxy)- α -methylphenäthyl]amino]methyl]-2-pyridinmethanol (Beispiel 4C) 530 mg 4'-(RS)-3-[(RS)-2-(6-Chlor-2-pyridyl)-2-hydroxyäthoxy][(R)-p-(2-äthoxyäthoxy)- α -methylphenäthyl]amino]-2-hydroxypropoxyacetanilid, $[\alpha]_D^{20} = -39^\circ$ (c = 0,4 in MeOH)

B) unter Verwendung von 1,2-Epoxy-3-[p-(2-phenäthoxyäthoxy)phenoxy]propan aus 1,0 g (RS)-6-Chlor- α -[[[(R)-p-(2-äthoxyäthoxy)- α -methylphenäthyl]amino]methyl]-2-pyridinmethanol (Beispiel 4C) 260 mg 6-Chlor- α -[[[(R)-p-(2-äthoxyäthoxy)- α -methylphenäthyl]amino]methyl]-2-hydroxy-3-[p-(2-phenäthoxyäthoxy)phenoxy]propylamino]-2-pyridinmethanol, $[\alpha]_D^{20} = -41^\circ$ (c = 0,3 in MeOH)

C) aus 500 mg p-[(R)-2-[(R)-2-(6-Chlor-2-pyridyl)-2-hydroxyäthyl]amino]propylbenzoësäuremethylester (Beispiel 2Fb) und 442 mg (S)-3-Chlorstyroloxid 280 mg p-[(R)-2-[(R)-2-(6-Chlor-2-pyridyl)-2-hydroxyäthyl][(S)-m-chlor- β -hydroxyphenäthyl]amino]propylbenzoësäuremethylester, $[\alpha]_D^{1C} = -59^\circ$ (c = 0,5 in MeOH).

Beispiel 9

Zu einer auf 50° erwärmten Lösung von 1,89 g (RS)-6-Chlor- α -[[[(R)-p-(2-äthoxyäthoxy)- α -methylphenäthyl]amino]methyl]-2-pyridinmethanol (Beispiel 4C) in 100 ml Chloroform gab man innert 30 Minuten portionenweise 1,56 g 4-Amino-3,5-dichlor-phenacylbromid und erwärmt anschliessend noch 20 Stunden zum Rückfluss. Das Reaktionsgemisch wurde dann im Vakuum zur Trockene eingeengt. Der Rückstand wurde in 75 ml Methanol gelöst, mit 25 ml Wasser versetzt und die Lösung wurde auf 5° abgekühlt. Eine Lösung von 400 mg Natriumborhydrid in 5 ml Wasser wurde bei 0-5° zugetropft und das Reaktionsgemisch wurde 90 Minuten gerührt. Zur Aufarbeitung wurde auf Eiswasser gegossen und mit Methylchlorid dreimal extrahiert. Die organischen Extrakte wusch man mit Wasser, trocknete mit Na₂SO₄ und dampfte im Vakuum ein. Man erhielt 2,9 g Rohprodukt, das auf 200 g Silicagel chromatographiert wurde. Mit Hexan/Aceton 4:1 konnten 850 mg (RS)- α -[[[(RS)-4-Amino-3,5-dichlor- β -hydroxyphenäthyl][(R)-p-(2-äthoxyäthoxy)- α -methylphenäthyl]amino]methyl]-6-chlor-2-pyridinmethanol eluiert werden, $[\alpha]_D^{20} = -39^\circ$ (c = 0,5 in MeOH).

Beispiel 10

Ein Gemisch von 900 mg (RS)-6-Chlor- α -[[[p-(2-äthoxyäthoxy)phenäthyl]amino]methyl]-2-pyridinmethanol (Beispiel 4Fa), 25 ml Acetonitril, 0,41 ml Aethyljodid und 262 mg Natriumcarbonat wurde unter Röhren 7 Stunden auf 50° erwärmt. Nach Zugabe von 0,21 ml Aethyljodid wurde 44 Stunden auf 50° erwärmt. Zur Aufarbeitung wurde das Reaktionsgemisch filtriert und das Filtrat im Vakuum zur Trockene verdampft. Der Rückstand wurde auf 50 g Silicagel chromatographiert. Mit Chloroform/n-Propanol/ges. wäss. NH₃ (1000:10:1) konnten 700 mg (RS)-6-Chlor- α -[[äthyl[p-(2-äthoxyäthoxy)phenäthyl]-amino]methyl]-2-pyridinmethanol eluiert werden, IR-Banden bei 3426, 1611, 1584, 1562, 1511, 1246, 1127, 822, 800 cm⁻¹.

Beispiel 11

Analog Beispiel 10 wurden unter Verwendung von Methyljodid anstelle von Aethyljodid aus 870 mg (RS)-6-Chlor- α -[[[(R)-p-(2-äthoxyäthoxy)- α -methylphenäthyl]amino]methyl]-2-pyridinmethanol (Beispiel 4C) 580 mg (RS)-6-Chlor- α -[[[(R)-p-(2-äthoxyäthoxy)- α -methylphenäthyl]amino]methyl]-2-pyridinmethanol erhalten, $[\alpha]_D^{20} = -8,5^\circ$ (c = 0,4 in MeOH).

Beispiel 12

Eine Mischung von 1,39 g α,α' -[[[(R)-p-Hydroxy- α -methylphenäthyl]imino]dimethylen]bis[(RS)-6-chlor-2-pyridinmethanol] (Beispiel 2Aa), 600 mg 6-Brom-1-hexanol, 370 mg Kalium-t-butylat und 15 ml DMSO wurde 90 Minuten bei Raumtemperatur unter Argon gerührt. Zur Aufarbeitung wurde im Vakuum eingedampft und der Rückstand auf SiO₂ chromatographiert. Es wurden isoliert:

5 a) 440mg α, α' -[[[(R)-p-(6-Hydroxyhexyloxy)- α -methylphenäthyl]imino]dimethylen]bis[(RS)-6-chlor-2-pyridinmethanol, $[\alpha]_D^{20^\circ} = -18^\circ$ (c = 0,3 in Methanol) und
 b) 370 mg (RS)-6-Chlor- α -[[[(RS)-2-(6-chlor-2-pyridyl)-2-(6-hydroxyhexyloxy)äthyl][(R)-p-(6-hydroxyhexyloxy)- α -methylphenäthyl]amino]methyl]-2-pyridinmethanol, $[\alpha]_D^{20^\circ} = -21^\circ$ (c = 0,5 in MeOH).

5

Beispiel 13

10 Eine Lösung von 0,50 g α, α' -[[[(R)-p-Hydroxy- α -methylphenäthyl]imino]dimethylen]bis[(RS)-6-chlor-2-pyridinmethanol] (Beispiel 2Aa) in 5 ml Pyridin und 5 ml Acetanhydrid wurde 2 Stunden bei Raumtemperatur gehalten. Das Reaktionsgemisch wurde dann im Vakuum eingedampft und der Rückstand über Silicagel chromatographiert. Man erhielt 480 mg p-Acetoxy-[(R)-2-[bis[(RS)-2-(6-chlor-2-pyridyl)-2-acetoxyäthyl]amino]propyl]benzol, $[\alpha]_D^{20^\circ} = -34^\circ$ (c = 0,6 in MeOH).

15

Beispiel 14

20 484 mg 3-[(RS)-2-Oxiranyl]pyridin und 549 mg Tyramin wurden in 10 ml Acetonitril 20 Stunden unter Rückfluss gekocht. Das Reaktionsgemisch wurde im Vakuum zur Trockene eingedampft und der Rückstand wurde mit MeOH an Kieselgel chromatographiert. Nach Entfärbung mit Aktivkohle und Kristallisation aus Acetonitril erhielt man 200 mg (RS)- α -[[p-Hydroxyphenäthyl]amino]methyl]-3-pyridinmethanol, Smp. 112-114°.

25 **Beispiel 15**

Analog Beispiel 14 erhielt man

A) aus 1,3 g p-(2-Aethoxyäthoxy)-phenäthylamin (hergestellt durch Reaktion des N-Carbobenzoxy-ramins in DMSO in Gegenwart von Kaliumhydroxyd mit Aethoxyäthylmethansulfonat und katalytische Hydrierung des erhaltenen Benzyl-[p-(2-äthoxyäthoxy)]phenäthylcarbamates in Methanol in Gegenwart von Pd/C) und 726 mg 3-[(RS)-2-Oxiranyl]pyridin
 30 a) 670 mg (RS)- α -[[[p-(2-Aethoxyäthoxy)phenäthyl]amino]methyl]-3-pyridinmethanol, $\epsilon_{224} = 11900$, $\epsilon_{261} = 3200$ und
 b) 150 mg α, α' -[[[p-(2-Aethoxyäthoxy)phenäthyl]imino]dimethylen]bis[(RS)-3-pyridinmethanol].
 35 NMR (in CDCl₃) 1,23 ppm (t) CH₂-CH₃; 2,6-3,1 ppm (m) CH₂N, CH₂Ar; 3,59 ppm (q) CH₂-CH₃; 3,77 und 4,10 ppm (t) O-CH₂-CH₂-O; 4,75 ppm (m) CH-OH; 6,9; 7,1; 7,26; 7,7; 8,5 ppm (m) arom. H,
 B) aus 309 mg 3-[(RS)-2-Oxiranyl]pyridin und 570 mg (R)-p-(2-Aethoxyäthoxy)- α -methyl-phenäthylamin - hergestellt durch Reaktion des (R)-p-Hydroxy- α -methylphenäthylamins mit Chlorameisäurebenzylester in Dioxan und Wasser in Gegenwart von Natriumbicarbonat, Umsetzung des erhaltenen (R)-N-Carbobenzoxy-p-hydroxy- α -methylphenäthylamins in DMSO mit Chloräthyläthyläther und Kaliumhydroxid, gefolgt durch katalytische Hydrierung in MeOH in Gegenwart von Pd/C des erhaltenen (R)-Benzyl-[p-2-äthoxyäthoxy)- α -methylphenäthylcarbamats] - 248 mg (RS)- α -[[[(R)-p-(2-Aethoxyäthoxy)- α -methylphenäthyl]amino]methyl]-3-pyridinmethanol, $[\alpha]_D^{20^\circ} = -23,2^\circ$ (0,4% in MeOH).

45

Beispiel 16

50 606 mg 3-[(RS)-2-Oxiranyl]pyridin und 991 mg (RS)-5-(3-Aminobutyl)-2-thiophencarbonsäureamid wurden in 5 ml DMSO 25 Stunden auf 100° erwärmt. Das Reaktionsgemisch wurde mit Wasser verdünnt und dreimal mit Methylenechlorid extrahiert. Die Methylenchloridlösungen wurden mit Wasser gewaschen, getrocknet und im Vakuum eingedampft. Chromatographie des Rückstands an Kieselgel mit Aether/Methanol gab 149 mg 5-[(RS)-3-[(RS)-2-Hydroxy-2-(3-pyridyl)äthyl]amino]butyl]-2-thiophencarbonsäureamid, $\epsilon_{201} = 14420$; $\epsilon_{228} = 11310$.

55

Beispiel 17

5 A) 778 mg 2-Chlor-6-[(RS)-epoxyäthyl]pyridin und 1,34 g (E)-5-[(RS)-3-Aminobutyl]- β -methyl-2-thiophenacrylsäureäthylester wurden in 5 ml DMSO 15,5 Stunden bei 100° gerührt. Das Reaktionsgemisch wurde mit Wasser verdünnt und dreimal mit Methylchlorid extrahiert. Die Methylchloridlösungen wurden mit Wasser und Kochsalzlösung gewaschen, getrocknet und im Vakuum eingedampft. Der Rückstand wurde an Kieselgel chromatographiert. Äther eluierte 481 mg (E)-5-[(RS)-3-[Bis[(RS)-2-(6-chlor-2-pyridyl)-2-hydroxyäthyl]amino]butyl]- β -methyl-2-thiophenacrylsäureäthylester, $\epsilon_{210} = 21650$, $\epsilon_{225} = 13230$, $\epsilon_{250} = 17540$.

10 B) Äther/Methanol 9:1 eluierte anschliessend 1,14 g (E)-5-[(RS)-3-[(RS)-2-(6-Chlor-2-pyridyl)-2-hydroxyäthyl]amino]butyl]- β -methyl-2-thiophenacrylsäureäthylester, $\epsilon_{210} = 16500$, $\epsilon_{225} = 9710$, $\epsilon_{250} = 17740$.

15 Beispiel 18

Analog Beispiel 17 erhielt man aus 1,01 g 3-[(RS)-2-Oxiranyl]pyridin und 2,23 g (E)-5-[(RS)-3-Aminobutyl]- β -methyl-2-thiophenacrylsäureäthylester 1,13 g (E)-5-[(RS)-3-[(RS)-2-Hydroxy-2-(3-pyridyl)-äthyl]amino]butyl]- β -methyl-2-thiophenacrylsäureäthylester, $\epsilon_{225} = 13510$, $\epsilon_{250} = 6750$, $\epsilon_{265} = 6630$, $\epsilon_{320} = 16450$.

Beispiel 19

25 Analog Beispiel 17 erhielt man

A) (E)-5-[(RS)-2-[Bis[(RS)-2-(6-chlor-2-pyridyl)-2-hydroxyäthyl]amino]propyl]- β -methyl-2-thiophenacrylsäureäthylester, $\epsilon_{210} = 22270$, $\epsilon_{225} = 13820$, $\epsilon_{250} = 17800$,

B) (E)-5-[(RS)-2-[(RS)-2-(6-Chlor-2-pyridyl)-2-hydroxyäthyl]amino]propyl]- β -methyl-2-thiophenacrylsäureäthylester, $\epsilon_{210} = 16640$, $\epsilon_{225} = 9720$, $\epsilon_{250} = 17670$,

30 C) (RS)-4-Chlor- α -[[[p-(2-äthoxyäthoxy)phenäthyl]amino]methyl]-2-pyridinmethanol, $\epsilon_{225} = 3880$ und

D) α,α' -[[[p-(2-Aethoxyäthoxy)phenäthyl]amino]dimethylen]bis[(RS)-4-chlor-2-pyridinmethanol], $\epsilon_{225} = 6630$, $\epsilon_{250} = 6380$.

Das als Ausgangsmaterial verwendete 4-Chlor-2-(2-oxiranyl)pyridin, $\epsilon_{205} = 15240$, $\epsilon_{225} = 2850$, $\epsilon_{250} = 460$, stellte man her durch Umsetzung von 4-Chlor-2-pyridinaldehyd in einem Gemisch von Methylchlorid und 35 50%iger Natronlauge mit Trimethylsulfoniummethylsulfat.

Beispiel 20

40 Analog Beispiel 14 erhielt man (RS)-2-Chlor- α -[[[p-(2-äthoxyäthoxy)phenäthyl]amino]methyl]-4-pyridinmethanol, Smp. 76-78°C; $\epsilon_{205} = 25940$, $\epsilon_{225} = 13300$, $\epsilon_{250} = 3740$, $\epsilon_{265} = 3690$.

Das als Ausgangsmaterial verwendete 2-Chlor-4-(2-oxiranyl)pyridin, $\epsilon_{205} = 15080$, $\epsilon_{225} = 2790$, stellte man her durch Reduktion von 2-chlorisonicotinsäuremethylester mit Dilisobutylaluminiumhydrid in Toluol und Umsetzung des erhaltenen 2-Chlorisonicotinaldehyds, Smp. 46-48°C; $\epsilon_{205} = 2810$, $\epsilon_{225} = 9950$, in 45 Methylchlorid/50% NaOH mit Trimethylsulfoniummethylsulfat.

Beispiel 21

50 A) Eine Lösung von 958 mg p-[(R)-2-[(R)-2-(6-Chlor-2-pyridyl)-2-hydroxyäthyl]amino]propyl]- β -methylzimtsäuremethylester-oxalat (Beispiel 2Ga), 60 ml 5% methanolischem KOH und 10 ml Wasser wurden unter Rühren 3 Stunden unter Argon auf 50° erwärmt. Zur Aufarbeitung wurde mit Wasser verdünnt, mit 2N Salzsäure auf pH 5 eingestellt und mehrmals mit Essigester extrahiert. Die vereinigten Extrakte wurden getrocknet und im Vakuum eingedampft. Man erhielt 550 mg amorphes p-[(R)-2-[(R)-2-(6-Chlor-2-pyridyl)-2-hydroxyäthyl]amino]propyl]- β -methylzimtsäure-hydrochlorid, $[\alpha]_D^{20} = -45^\circ$ (c = 0,5 in MeOH).

55 B) Analog Beispiel 21A erhielt man aus 697 mg p-[(R)-2-[(S)-2-(6-Chlor-2-pyridyl)-2-hydroxyäthyl]amino]propyl]benzoësäuremethylester 420 mg amorphes p-[(R)-2-[(S)-2-(6-chlor-2-pyridyl)-2-hydroxyäthyl]amino]propyl]benzoësäure-hydrochlorid, $[\alpha]_D^{20} = +33^\circ$ (c = 0,5 in MeOH).

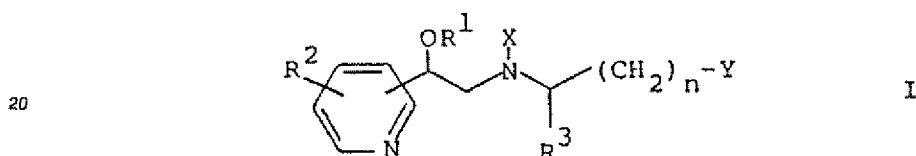
Beispiel 22

Es werden in Üblicher Weise Tabletten folgender Zusammensetzung hergestellt: Wirkstoff der Formel I, z.B.

5 (RS)-6-Chlor- α -[[[(R)- ρ -(2-äthoxyäthoxy)- α -methylphenäthyl]amino]methyl]-2-pyridinmethanol 250 mg
Lactose 200 mg
Maisstärke 300 mg
Maisstärkepaste 50 mg
Calciumstearat 5 mg
10 Dicalciumphosphat 45 mg

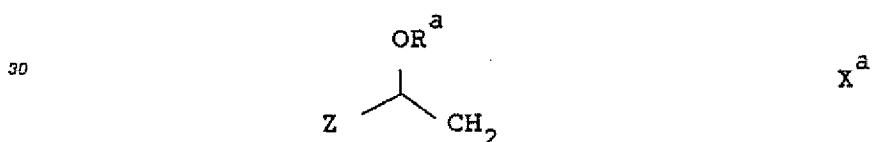
Ansprüche

15 1. Pyridinäthanolaminderivate der Formel

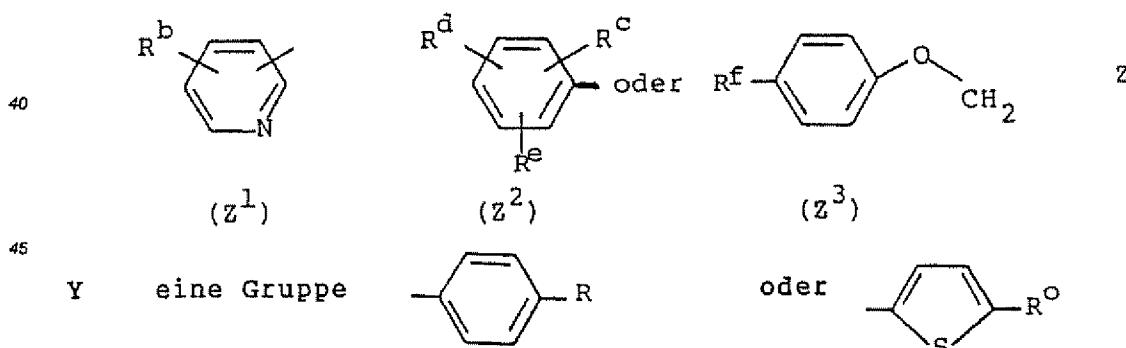


worin

25 n 1 oder 2
X H, nieder-Alkyl, nieder-Alkoxy-nieder-alkyl oder eine Gruppe X* der Formel



35 Z eine Gruppe der Formel



60 R^o nieder-Alkyl, COR⁴ oder C(R⁵) = CHCOR⁴
 R wie R^o oder OR⁷
 R⁷ H, nieder-Alkyl, nieder-Alkanoyl, (CH₂)₁₋₆-OH, (CH₂)₁₋₆-O(CH₂)₁₋₆-R⁶ oder (CH₂)₁₋₆-COR⁴

55 R¹ und R⁸ H, nieder-Alkanoyl, Benzoyl oder (CH₂)₁₋₆-OH
 R² und R⁹ H, Cl, Br oder CF₃
 R³ und R⁵ H oder CH₃
 R⁴ Hydroxy, nieder-Alkoxy oder N(R⁷, R⁸)
 R⁶ H, R⁹, OH oder COR⁴

R⁷ und R⁸ H oder nieder-Alkyl
 R^c und R^e H, Cl, F, Br oder CF₃
 R^d H oder NH₂
 R¹ H, CH₃CONH, NH₂COCH₂ oder R⁹CH₂CH₂OCH₂CH₂O

5 R⁹ und R⁸ Phenyl oder durch Cl, F oder Br substituiertes Phenyl ist,
 sowie die physiologisch verträglichen Salze davon.

2. Verbindungen nach Anspruch 1, worin ein in der Gruppe Y vorliegender Rest R⁴ nieder-Alkoxy oder N(R⁷, R⁸) ist.

3. Verbindungen nach Anspruch 1 oder 2, worin n die Zahl 1, R¹ Wasserstoff, R² Chlor in 6-Stellung eines 2-Pyridyrestes und Y in p-Stellung durch R substituiertes Phenyl ist.

10 4. Verbindungen nach Anspruch 1, 2 oder 3, worin X Wasserstoff oder eine Gruppe X^a; R^a Wasserstoff; Z 6-Chlor-2-pyridyl, und Y in p-Stellung durch 2-Aethoxyäthoxy, 2-Phenäthoxyäthoxy oder Methoxycarbonylmethoxy substituiertes Phenyl ist.

5. Verbindungen nach Anspruch 1, 2 oder 3, worin X eine Gruppe X^a; R^a Wasserstoff; Z in p-Stellung 15 durch Carbamoylmethyl, Acetamid oder 2-Phenäthoxyäthoxy substituiertes Phenoxyethyl, und Y p-(2-Aethoxyäthoxy)phenyl ist.

6. Verbindungen nach Anspruch 1, 2, 3, 4 oder 5, worin R³ Wasserstoff oder Methyl mit R-Konfiguration ist.

7. Verbindungen nach Anspruch 1 oder 2 aus der Gruppe der folgenden

20 p-[(R)-2-[(R)-2-(6-Chlor-2-pyridyl)-2-hydroxyäthyl]amino]propyl]benzoësäuremethylester,
 p-[(R)-2-[(R)-2-(6-Chlor-2-pyridyl)-2-hydroxyäthyl][(S)-m-chlor- β -hydroxyphenäthyl]amino]-
 propylbenzoësäuremethylester,
 α,α' -[[[(R)-p-(2-Aethoxyäthoxy)- α -methylphenäthyl]imino]dimethylen]bis[(RS)-6-chlor-2-pyridinmethanol],
 (RS)-6-Chlor- α -[[[(R)-p-(2-äthoxyäthoxy)- α -methylphenäthyl]amino]methyl]-2-pyridinmethanol,

25 α,α' -[[[p-(2-Aethoxyäthoxy)phenäthyl]imino]dimethylen]bis[(RS)-6-chlor-2-pyridinmethanol],
 (R)-6-Brom- α -[[[(RS)-2-(6-brom-2-pyridyl)-2-hydroxyäthyl][(R)-p-(2-äthoxyäthoxy)- α -methylphenäthyl]amino]-
 methyl]-2-pyrimidinmethanol,
 (R)-6-Chlor- α -[[[(S)-2-(6-chlor-2-pyridyl)-2-hydroxyäthyl][(R)- α -methyl-p-(2-phenäthoxyäthoxy)phenäthyl]-
 amino]methyl]-2-pyridinmethanol,

30 2-[p-[(RS)-3-[(RS)-2-(6-Chlor-2-pyridyl)-2-hydroxyäthyl][p-(2-äthoxyäthoxy)phenäthyl]amino]-2-
 hydroxypropoxy]phenyl]acetamid,
 4'-[(RS)-3-[(RS)-2-(6-Chlor-2-pyridyl)-2-hydroxyäthyl][(R)-p-(2-äthoxyäthoxy)- α -methylphenäthyl]amino]-2-
 hydroxypropoxy]acetanilid und
 6-Chlor- α -[[[(R)-p-(2-äthoxyäthoxy)- α -methylphenäthyl][(RS)-2-hydroxy-3-[p-(2-phenäthoxy)äthoxy]-
 phenoxy]propyl]amino]methyl]-2-pyridinmethanol.

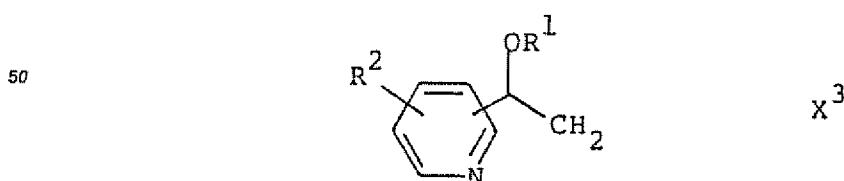
35 8. Verbindungen der Formel I nach einem der Ansprüche 1-7 und physiologisch verträgliche Salze davon als Mittel zur Behandlung der Fetsucht, des Diabetes mellitus und von Zuständen, die mit erhöhtem Proteinabbau verbunden sind, bzw. als Futterzusatz für Masttiere.

9. Pharmazeutische Präparate, gekennzeichnet durch einen Gehalt an einer Verbindung der Formel I

40 10. Verfahren zur Herstellung von Verbindungen der Formel I nach einem der Ansprüche 1-7 und von physiologisch verträglichen Salzen davon, dadurch gekennzeichnet, dass man

a) ein Amin der Formel
 (X¹, X²)NC(H,R³)(CH₂)_nY II

45 worin eines von X¹ und X² Wasserstoff ist und das andere eine der Bedeutungen von X hat oder die Gruppe der Formel



55

ist, mit einem die Gruppe X³ oder eine der Gruppen X einführenden Mittel alkyliert und

R¹ H, CH₃CONH, NH₂COCH₂ oder R⁶CH₂CH₂OCH₂CH₂O

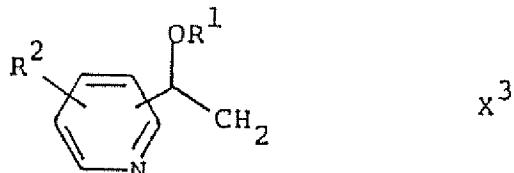
R⁹ und R⁹ Phenyl oder durch Cl, F oder Br substituiertes Phenyl ist,
sowie der physiologisch verträglichen Salzen davon, dadurch gekennzeichnet, dass man

a) ein Amin der Formel

5 (X¹, X²)NC(H, R³)(CH₂)_nY II

worin eines von X¹ und X² Wasserstoff ist und das andere eine der Bedeutungen von X hat oder die Gruppe
der Formel

10



75

ist, mit einem die Gruppe X³ oder eine der Gruppen X einführenden Mittel alkyliert und

b) gewünschtenfalls einen in einer Gruppe Y des Reaktionsproduktes enthaltenen reaktionsfähigen
Substituenten funktionell abwandelt, gewünschtenfalls in β -Stellung zum Aminstickstoffatom vorhandene
20 Hydroxygruppen verestert und gewünschtenfalls eine Verbindung der Formel I in ein Salz überführt.

2. Verfahren nach Anspruch 1, worin eine in der Gruppe Y vorliegender Rest R⁴ nieder-Alkoxy oder N-
(R⁷, R⁸) ist.

3. Verfahren nach Anspruch 1 oder 2, worin n die Zahl 1, R¹ Wasserstoff, R² Chlor in 6-Stellung eines
2-Pyridylrestes und Y in p-Stellung durch R substituiertes Phenyl ist.

25 4. Verfahren nach Anspruch 1, 2 oder 3, worin X Wasserstoff oder eine Gruppe X^a; R^a Wasserstoff; Z
6-Chlor-2-pyridyl, und Y in p-Stellung durch 2-Aethoxyäthoxy, 2-Phenäthoxyäthoxy oder Methoxycarbonyl-
methoxy substituiertes Phenyl ist.

30 5. Verfahren nach Anspruch 1, 2 oder 3, worin X eine Gruppe X^a; R^a Wasserstoff; Z in p-Stellung durch
Carbamoylmethyl, Acetamid oder 2-Phenäthoxyäthoxy substituiertes Phenoxyethyl, und Y p-(2-Ae-
thoxyäthoxy)phenyl ist.

6. Verfahren nach Anspruch 1, 2, 3, 4 oder 5, worin R³ Wasserstoff oder Methyl mit R-Konfiguration ist.

7. Verfahren nach Anspruch 1 oder 2, dadurch gekennzeichnet, dass man eine Verbindung aus der
Gruppe der folgenden herstellt:

35 p-[(R)-2-[(R)-2-(6-Chlor-2-pyridyl)-2-hydroxyäthyl]amino]propyl]benzoësäuremethylester,

p-[(R)-2-[(R)-2-(6-Chlor-2-pyridyl)-2-hydroxyäthyl][(S)-m-chlor- β -hydroxyphenäthyl]amino]propyl]-
benzoësäuremethylester,

α,α' -[[[(R)-p-(2-Aethoxyäthoxy)- α -methylphenäthyl]imino]dimethylen]bis[(RS)-6-chlor-2-pyridinmethanol],

(RS)-6-Chlor- α -[[[(R)-p-(2-äthoxyäthoxy)- α -methylphenäthyl]amino]methyl]-2-pyridinmethanol,

α,α' -[[[p-(2-Aethoxyäthoxy)phenäthyl]imino]dimethylen]bis[(RS)-6-chlor-2-pyridinmethanol],

40 (R)-6-Brom- α -[[[(RS)-2-(6-brom-2-pyridyl)-2-hydroxyäthyl][(R)-p-(2-äthoxyäthoxy)- α -methylphenäthyl]amino]-
methyl]-2-pyrimidinmethanol,

(R)-6-Chlor- α -[[[(S)-2-(6-chlor-2-pyridyl)-2-hydroxyäthyl][(R)- α -methyl-p-(2-phenäthoxyäthoxy)phenäthyl]-
amino]methyl]-2-pyridinmethanol,

2-[p-[(RS)-3-[(RS)-2-(6-Chlor-2-pyridyl)-2-hydroxyäthyl][p-(2-äthoxyäthoxy)phenäthyl]amino]-2-

45 hydroxypropoxy]phenyl]acetamid,

4'-[(RS)-3-[(RS)-2-(6-Chlor-2-pyridyl)-2-hydroxyäthyl][(R)-p-(2-äthoxyäthoxy)- α -methylphenäthyl]amino]-2-
hydroxypropoxy]acetanilid und

6-Chlor- α -[[[(R)-p-(2-äthoxyäthoxy)- α -methylphenäthyl][(RS)-2-hydroxy-3-[p-(2-phenäthoxy)äthoxy]phenoxy]-
propyl]amino]methyl]-2-pyridinmethanol.

50 8. Verfahren zur Herstellung von Arzneimitteln, insbesondere zur Behandlung der Fetsucht, des
Diabetes mellitus und von Zuständen, die mit erhöhtem Proteinabbau verbunden sind, dadurch gekenn-
zeichnet, dass man eine Verbindung der Formel I oder ein physiologisch verträgliches Salz davon in eine
galenische Darreichungsform bringt.

55 9. Verwendung einer Verbindung der Formel I nach einem der Ansprüche 1-7 oder eines physiologisch
verträglichen Salzes davon bei der Herstellung eines pharmazeutischen Präparates zur Behandlung der
Fetsucht, des Diabetes mellitus und von Zuständen, die mit erhöhtem Proteinabbau verbunden sind, bzw.
eines Futterzusatzes für Masttiere.



Europäisches Patentamt

(18)

European Patent Office

Office européen des brevets

(11) Veröffentlichungsnummer:

0 254 856

A3

(12)

EUROPÄISCHE PATENTANMELDUNG

(21) Anmeldenummer: 87108706.0

(61) Int. Cl.4: C07D 213/38, C07D 213/61,
C07D 409/12, A61K 31/44

(22) Anmeldetag: 16.06.87

(30) Priorität: 27.06.86 CH 2608/86
27.03.87 CH 1186/87

(71) Anmelder: F. HOFFMANN-LA ROCHE & CO.
Aktiengesellschaft

(43) Veröffentlichungstag der Anmeldung:
03.02.88 Patentblatt 88/05

CH-4002 Basel(CH)

(64) Benannte Vertragsstaaten:
AT BE CH DE ES FR GB GR IT LI LU NL SE

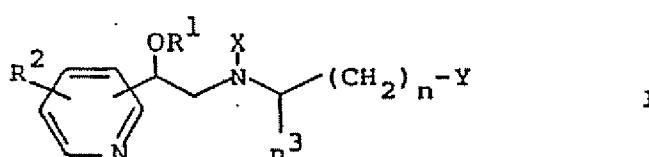
(72) Erfinder: Alig, Leo, Dr.
Liebrütistrasse 32
CH-4303 Kaiseraugst(CH)
Erfinder: Müller, Marcel, Dr.
Quellenweg 10
CH-4402 Frenkendorf(CH)

(88) Veröffentlichungstag des später veröffentlichten
Recherchenberichts: 08.02.89 Patentblatt 89/06

(74) Vertreter: Lederer, Franz, Dr. et al
Patentanwält Dr. Franz Lederer Lucile
Grahnstrasse 22
D-8000 München 80(DE)

(54) Pyridinäthanolaminderivate.

(57) Die Pyridinäthanolamine der Formel



EP 0 254 856 A3

woin die Symbole n, X, Y, R¹, R² und R³ die in der Beschreibung angegebenen Bedeutungen haben, sowie die physiologisch verträglichen Salze davon haben katabolische Wirkung und können zur Behandlung der Obesitas und des Diabetes mellitus bzw. von Zuständen, die mit erhöhtem Proteinabbau verbunden sind, oder als Futterzusatz für Masttiere verwendet werden. Man kann sie herstellen durch Alkylierung der den sekundären oder tertiären Aminen der Formel I entsprechenden primären bzw. sekundären Aminen.



EINSCHLÄGIGE DOKUMENTE					
Kategorie	Kennzeichnung des Dokuments mit Angabe, soweit erforderlich, der maßgeblichen Teile	Betrifft Anspruch	KLASSIFIKATION DER ANMELDUNG (int. CL3)		
Y	EP-A-0 164 700 (BEECHAM) * insbesondere Anspruch 1, sowie die Beispiele, vor allem 1,3,5 *	1-9,11	C 07 D 213/38 C 07 D 213/61 C 07 D 409/12 A 61 K 31/44		
Y	EP-A-0 023 385 (BEECHAM) * insbesondere die Beispiele 6,7,9,14 *	1-9,11			
Y	EP-A-0 070 133 (BEECHAM) * insbesondere Beispiele 4,10,13,14,16,22,28,29,35,38 und Seite 80,81 *	1-9,11			
Y,D	EP-A-0 101 069 (HOFFMANN-LA-ROCHE) * insbesondere Anspruch 1 sowie die Beispiele 5,14,23 *	1-9,11			
Y	EP-A-0 006 735 (BEECHAM) * insbesondere Beispiele 22,23,27,29 *	1-9,11			
Y	EP-A-0 099 707 (BEECHAM) * insbesondere Anspruch 1; Definition von W und von X *	1-9,11	RECHERCHIERTE SACHGEBiete (int. CL3)		
A	EP-A-0 139 921 (BEECHAM)	1-11	C 07 D 213/38 C 07 D 213/61		
A	US-A-4 358 455 (J.G. ATKINSON)	1-11	C 07 D 409/12 A 61 K 31/44		
E	EP-A-0 236 624 (BEECHAM)	1-11			
Der vorliegende Recherchenbericht wurde für alle Patentansprüche erstellt					
Recherchemat	Abschlußdatum der Recherche	Prüfer			
BERLIN	18-10-1988	STELLMACH			
KATEGORIE DER GENANNTEN DOKUMENTE					
X : von besonderer Bedeutung allein betrachtet	T : der Erfindung zugrunde liegende Theorien oder Grundsätze				
Y : von besonderer Bedeutung in Verbindung mit einer anderen Veröffentlichung derselben Kategorie	E : älteres Patentdokument, das jedoch erst am oder nach dem Anmeldedatum veröffentlicht worden ist				
A : technologischer Hintergrund	D : in der Anmeldung angeführtes Dokument				
O : handschriftliche Offenbarung	L : aus anderem Grunde angeführtes Dokument				
F : Zwischenliteratur	& : Mitglied der gleichen Patentfamilie, übereinstimmendes Dokument				